

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
Secteur Broussais — Hôtel Dieu

Année 1971

39

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Michèle SALFATI
née le 18 avril 1940 à Paris
Externe des Hôpitaux de Paris

LES PARALYSIES OCULO MOTRICES
DANS LES LEUCOSES AIGUES

Président, Monsieur G. OFFRET, professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Secteur Broussais – Hôtel Dieu

Année 1971

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michèle SALFATI

née le 18 avril 1940 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

LES PARALYSIES OCULO MOTRICES
DANS LES LEUCOSES AIGUES

Président, Monsieur G. OFFRET, professeur



Je dédie ce travail :

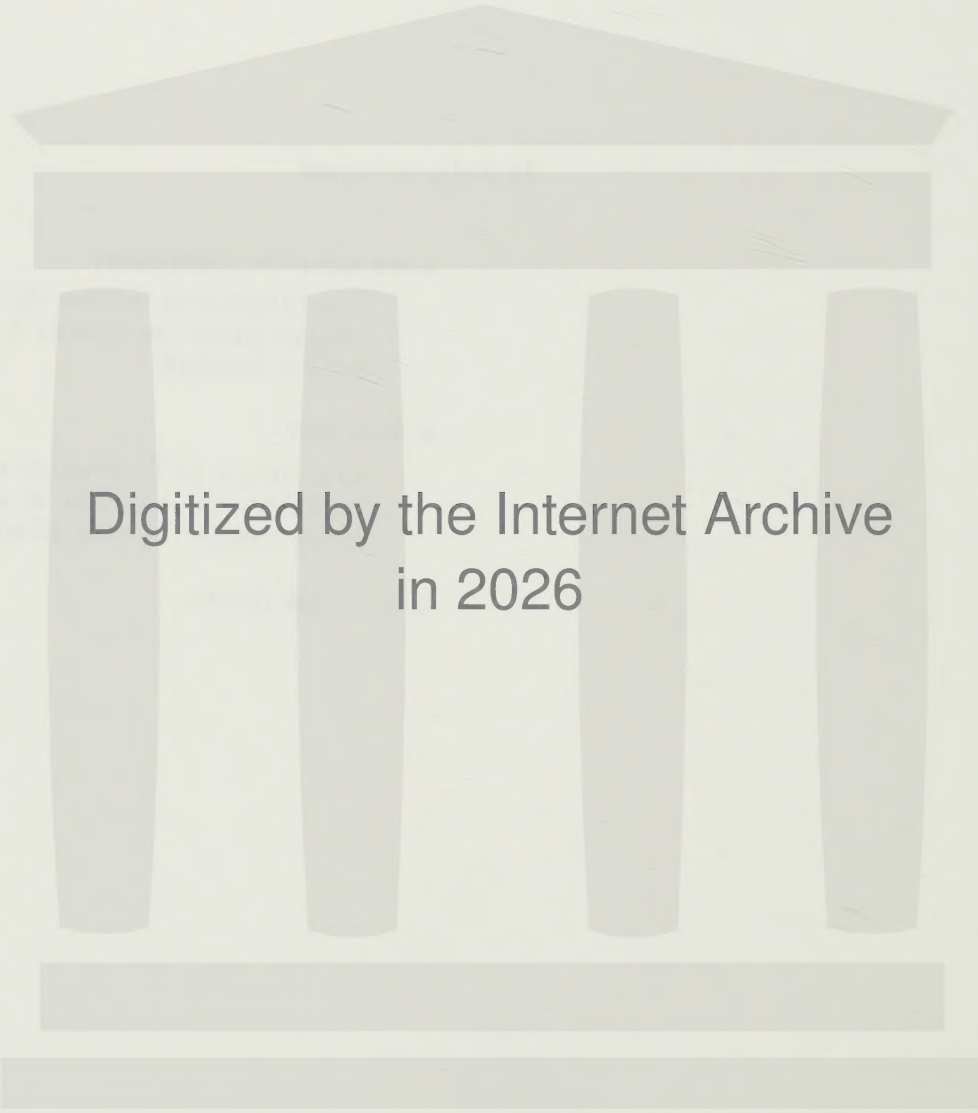
à ma mère (in memoriam)

sans l'affectueux soutien de qui je
n'aurais jamais pu accéder à la
carrière médicale

à mon père

qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde reconnaissance et mes
remerciements les plus affectueux

à toute ma famille



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550419_0009

A Monsieur le professeur G. OFFRET

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Ophtalmologiste de l'Hôtel Dieu

qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse

qu'il veuille bien trouver ici avec nos
remerciements, l'expression de notre
profond respect

A Madame le professeur Bertranne AUVERT

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
de Paris

Ophtalmologiste de l'hôpital Saint-Louis

qui a bien voulu nous inspirer le sujet
de cette thèse

en remerciement de l'accueil bienveillant
qu'elle nous a réservé dans son service
et en témoignage de notre respectueux
attachement

A Monsieur le professeur Jean BERNARD

Professeur de clinique des
maladies du sang
Médecin de l'hôpital Saint-Louis

qui nous a permis d'accomplir ce travail
qu'il veuille bien trouver ici, avec nos
remerciements, l'expression de notre
profond respect

A tous les collaborateurs de monsieur le
professeur Jean BERNARD,
en particulier

Mademoiselle le docteur WEISGERBER
Monsieur le docteur C. JACQUILLAT
Monsieur le docteur G. SCHAISON

qui nous ont accueilli avec bienveillance
au service d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis

A mes maîtres dans les hôpitaux

Monsieur le professeur G. BROUET

Monsieur le professeur L. LEGER

Monsieur le docteur P. ORDONNEAU

Monsieur le docteur C. ROUVILLOIS

Madame le professeur agrégé B. AUVERT

A mes aînés du service d'ophtalmologie
de l'hôpital Saint-Louis

Madame le docteur J. MONCADE
Madame le docteur A. GUTKES
Madame le docteur C. LASSER
Monsieur le docteur J.P. BABINET
Monsieur le docteur B. BRUIANT
Monsieur le docteur J. NOACHOVITCH

que je remercie chaleureusement de l'aide
qu'ils m'apportent pour mes débuts
en spécialité

A monsieur le professeur G. BROUET
A monsieur le professeur agrégé G. BOURY
A monsieur le docteur J.P. CLAUVEL
A monsieur le docteur J.D. RAIN
A monsieur le docteur MIGNON

pour la bonté et le dévouement qu'ils
m'ont manifesté, qu'ils trouvent ici
l'expression de ma profonde reconnaissance.

A tous mes amis.

"La leucémie est une maladie d'étiologie inconnue et d'évolution fatale, qui est caractérisée par la prolifération très étendue des leucocytes et de leurs précurseurs dans les tissus de l'organisme. Elle est habituellement associée à des modifications qualitatives et quantitatives de la circulation des cellules blanches du sang."

Cette définition donnée par Wintrobe en 1967 dans "Clinical Hématologie" laisse présager de l'ampleur du domaine, et de la multiplicité des atteintes portées à l'organisme par la maladie. L'oeil est un des "tissus de l'organisme" qui est particulièrement touché. Il peut l'être soit directement par les proliférations cellulaires anormales, soit indirectement, les atteintes oculaires étant le reflet du processus morbide général.

Les désordres hématologiques sont visualisés au fond d'oeil par les hémorragies et les exudats.

Un processus infectieux se focalise parfois dans la sphère oculaire touchant surtout le segment antérieur.

Enfin ce sont surtout les atteintes neurologiques qui vont retentir sur l'oeil, organe noble, véritable émanation du système nerveux central.

Notre étude portera sur les paralysies oculo-motrices au cours des leucoses aiguës, celles-ci entrant dans le cadre des complications neurologiques de la maladie. Leur étude nous a intéressé pour plusieurs raisons :

Tout d'abord nous nous sommes penchés sur les malades chez qui surviennent ces complications ophtalmologiques. Une paralysie oculo-motrice, toujours assez péniblement ressentie par un malade, de par l'inconfort qu'elle entraîne, l'est encore plus chez un leucémique.

C'est généralement un malade anxieux qui se sait atteint d'une hémopathie dont il est souvent très conscient de la gravité, sans en connaître la nature exacte; la survenue d'un tel trouble oculaire ne fait qu'accroître son angoisse, car il

comprend mal ce qui lui arrive; nous avons constaté ceci même chez de jeunes enfants qui se montrent particulièrement "raisonnables".

Certes elles peuvent passer au second plan d'un syndrome général dramatique, mais il est également possible de les voir survenir en pleine phase d'accalmie, ou au décours d'une rémission, rappelant alors cruellement le malade à la réalité, en venant bouleverser le confort précaire dont il avait bénéficié.

Ensuite nous nous sommes intéressés à la signification des paralysies oculo-motrices dans le cours évolutif de la maladie.

Les paralysies oculo-motrices sont dûes à des phénomènes leucoblastiques locaux, atteignant un ou plusieurs nerfs craniens oculo moteurs en un point quelconque de leur trajet, des noyaux jusqu'à leur terminaison au niveau des muscles oculo moteurs dans l'orbite. Les foyers blastiques neuro-méningés n'ont parfois aucune traduction clinique, et ce ne sont que les examens du liquide céphalo-rachidien qui révèlent la méningite leucémique. Les paralysies oculo-motrices sont souvent révélatrices d'une rechute méningée latente.

Notre étude a porté sur des leucoses aiguës traitées dans le service de Monsieur le Professeur Jean Bernard depuis 1962; et ayant eu au cours de leur évolution une atteinte méningée connue et traitée par chimiothérapie intra-rachidienne.

Nous avons relevé 164 dossiers de malades ayant eu une atteinte méningée, et c'est chez ces malades que nous avons étudié les paralysies oculo-motrices.

Au cours de cet exposé, nous citerons souvent des observations de malades atteints de sarcomes; lympho sarcome lympho blasto sarcome, ou réticulo sarcome; ces affections étant très proches des leucoses aiguës sur tous les plans; clinique, hématologique, évolutif et thérapeutique; mais nous n'avons pas un nombre suffisant d'observations pour en faire une étude statistique.

Dans une première partie nous donnerons les notions étiologiques, à savoir la fréquence de ces paralysies oculo motrices, l'âge des malades chez lesquels elles se voient, et dans quels types de leucoses aiguës, ainsi que leurs circonstances d'apparition. Nous verrons leur rapport avec la méningite leucémique.

Nous étudierons ensuite les caractères de ces paralysies, les signes révélateurs, le type de paralysie et, d'après les

caractères cliniques de l'atteinte de la motilité oculaire, nous essaierons de faire une classification et de distinguer les paralysies supra-nucléaires, nucléaires, radiculaires et tronculaires.

Chaque fois que cela est possible nous ferons un diagnostic de localisation.

Nous ne décrirons pas les signes cliniques de paralysie oculo-motrice muscle par muscle, ni les méthodes d'examen, ce n'est pas là notre propos.

Nous étudierons ensuite les signes oculaires associés aux paralysies que nous avons observées : oedème papillaire traduisant l'infiltration de la papille ou du nerf optique, présence d'une exophtalmie traduisant un envahissement de l'orbite et de son contenu.

Nous avons trouvé une riche symptomatologie neurologique associée aux signes oculaires; elle nous permettra de mesurer l'étendue de l'infiltration leucoblastique dans le système nerveux.

Nous étudierons ensuite les lésions anatomopathologiques responsables des syndromes neurologiques, en décrivant, d'une part les lésions spécifiques réalisées par les infiltrats leucosiques simples du tissu nerveux; infiltrat des méninges, du névrax, des nerfs cranio-rachidiens; et les infiltrats tumoraux; d'autre part les lésions associées, en sachant la fréquence des lésions anatomiques mixtes.

Nous verrons à l'aide des autopsies dont nous disposons, et des travaux de certains auteurs, le mode d'envahissement leucoblastique au niveau de l'oeil, suivant les axes de pénétration vasculaire.

Quant à la physiopathologie, nous verrons qu'il subsiste encore beaucoup d'inconnues dans ce domaine, et toutes les hypothèses en ce qui concerne l'histogénèse des infiltrats leucosiques, et leur mécanisme d'action exacte, sont absolument gratuites.

Nous étudierons l'évolution des paralysies oculo-motrices, leur place dans le cours évolutif de la maladie, puis les possibilités de traitement et leur efficacité.

A la fin de cette étude, nous ferons le pronostic de ces leucoses aiguës, dont les paralysies oculo-motrices ne représentent bien souvent qu'un élément d'un syndrome neurologique complexe.

Parallèlement à la modification du cours évolutif de la maladie, (la leucémie aigue, autrefois rapidement fatale, s'est transformée, surtout chez l'enfant en affection subaigue ou chronique), on assiste à une recrudescence notable des syndromes neurologiques. Il existe une grande discordance dans les statistiques présentées par les différents auteurs étudiant la fréquence des localisations méningées dans les leucémies aigues. Les chiffres d'Evans (40% en 1960) représentent une des statistiques les plus élevées à cette date.

Voici des chiffres relevés par certains auteurs d'après l'étude des pourcentages de troubles nerveux observés chez diverses séries de malades en 1963 :

9,9% pour d'Angio,	
16 % pour Chaptal, Jean et Izarn,	
25 % pour Sullivan,	soit une moyenne
15,7% pour Jean Bernard et coll.,	de 14,4%
16,7% pour Shaw,	

En 1965 dans Blood January, au "Children's hospital of Los Angeles" Hyman CB, Bagle JM, et Brubaken CA, disent que 24% environ des enfants avec leucose, présentent une atteinte du système nerveux central.

Personnellement nous avons étudié 164 dossiers de malades du service de Monsieur le Professeur Jean Bernard, malades atteints de leucoses aigues, et ayant eu une atteinte méningée au cours de l'évolution de leur maladie.

Nous avons trouvé 19 paralysies oculo-motrices, soit chez 11% des malades ayant une atteinte méningée.

Il est certain que la fréquence des paralysies oculo motrices, parallèlement à la fréquence des complications neuro ophtalmologiques, ne fait qu'augmenter, du fait de l'allongement du temps de survie des malades, permis par les thérapeutiques nouvelles.

L'atteinte des paires craniennes se rencontrerait une fois sur cinq localisations du système nerveux. (Soc. Belge d'Oph.1966)

Les atteintes oculo motrices se rencontrent dans certains types de leucoses. Parmi nos 19 malades, 18 ont une leucose aigue lymphoblastique : LAL., un seul a une LAM (leucose aigue myéloblastique); l'évolution fatale beaucoup plus rapide des LAM ne donnant pas le temps aux complications neurologiques de s'extérioriser.

Les leucoses aigues sont le plus souvent des maladies de l'enfant et de l'adulte jeune; les paralysies oculo-motrices surviennent généralement chez les plus jeunes d'entre eux.

16 de nos malades ont moins de 20 ans, parmi eux dix ont moins de 10 ans. Deux malades ont entre 20 et 30 ans, un malade a 66 ans.

L'apparition d'une paralysie oculo-motrice est toujours en rapport avec une rechute méningée. Le plus souvent elle survient au cours d'une deuxième, troisième ou quatrième rechute méningée; chez certains, elle est contemporaine de la première rechute méningée. Elle est parfois révélatrice d'une localisation méningée, sa constatation impose une ponction lombaire qui révèle alors la méningite leucémique qui évoluait jusque là à bas bruit.

Notons que l'ophtalmologiste révèle plus fréquemment la présence d'une méningite leucémique en découvrant un oedème papillaire au fond d'oeil (d'où l'intérêt de l'examen ophtalmologique de contrôle, en dehors de tout signe fonctionnel.)

L'examen du liquide céphalo rachidien montre une leucoblastorachie qui est l'élément essentiel qui rattache à une leucose l'atteinte méningée.

Le taux cellulaire est très variable, de quelques éléments, une dizaine, à plusieurs milliers par mm. cube. (7000 El/mm³) pouvant aller jusqu'à 11000 (Shaw).

La protéinorachie est souvent élevée, pouvant atteindre un maximum de 3,72 g. pour Shaw, et 11,5 g. pour Jean Bernard. Une hypoglycorachie est souvent mentionnée.

Il n'y a aucun parallélisme entre le nombre d'éléments par mm³, le taux d'albumine et l'importance de l'oedème papillaire quand il existe.

Le plus souvent la paralysie survient chez un malade en rechute méningée connue et en cours de traitement.

La paralysie peut coexister avec un liquide céphalo rachidien normal; en répétant les ponctions lombaires, on verra apparaître une blastose méningée. Elle peut se voir également après la rechute méningée, biologique, alors que la blastose rachidienne a disparue. Ceci est important et nous montre qu'un liquide céphalo rachidien normal au cours d'une leucose aigue ne permet pas d'écarter une détermination méningée. Notons la fréquence des paralysies oculo motrices à répétition, certains malades font de multiples rechutes méningées, qui s'accompagnent de paralysies oculo motrices capables de régresser et même de disparaître avec la normalisation du liquide céphalo rachidien; les rechutes se feront sur l'un ou l'autre des yeux, touchant soit le même soit un autre nerf cranien oculo moteur.

De même que l'on distingue des formes essentiellement neurologiques dans les leucoses, de même on peut parler de formes à détermination oculaire.

Nous verrons plus loin la place des paralysies oculo motrices dans le cours évolutif de la maladie, mais disons tout de suite que les accidents neuroméningés, dont font partie les paralysies oculo motrices, prennent souvent une évolution autonome ou semi autonome par rapport à celle de la leucémie.

Les phénomènes oculaires peuvent survenir soit au cours d'une poussée évolutive de la maladie, restant alors au second plan d'un syndrome général dramatique, soit au cours d'une rémission hématologique complète, clinique et biologique, et l'atteinte fonctionnelle de la sphère neuro ophtalmologique, rappelle cruellement au malade et à son entourage le confort précaire dont il disposait et la réalité de sa maladie.

Pour le médecin les manifestations oculaires prennent un grand intérêt puisqu'elles deviennent un élément de surveillance. Parfois révélatrices de la maladie, elles sont souvent un reflet tangible de l'évolution du processus leucémique.

Les paralysies oculo motrices se manifestent le plus souvent par une diplopie péniblement ressentie, soit par une vision franchement double, les deux yeux ouverts, gênant la marche si la diplopie est verticale, ou la lecture si elle est horizontale; soit simplement par une impression de vision trouble. La diplopie peut encore entraîner des nausées, vertiges, céphalées, une fausse orientation, les objets situés dans la zone d'action du muscle paralysé étant anormalement localisés. Chez un jeune enfant, c'est la brusque apparition d'un strabisme, ou bien une attitude vicieuse de la tête et du cou qui sont les signes

révélateurs d'une paralysie oculo motrice. Une paralysie discrète d'un seul muscle, ou une simple parésie, est souvent découverte lors d'un examen ophtalmologique systématique.

Le simple examen de la motilité oculaire, montrant une diminution dans le sens d'action du muscle paralysé, et la constatation d'une déviation de l'oeil paralysé, due à l'action plus ou moins marquée du muscle antagoniste est très souvent suffisant, mais chaque fois que c'est possible, on s'aidera de l'examen au coordimètre de Hess, ou du Lancaster, pour préciser le diagnostic du muscle atteint, on aura ainsi un schéma permettant de suivre l'évolution.

Le bilan ophtalmologique sera toujours complété par la mesure de l'acuité visuelle, du champ visuel, de la sensibilité cornéenne, et du fond d'oeil. On vérifiera toujours la motilité intrinsèque, dimensions des pupilles, présence des réflexes photo moteurs. La présence d'une exophtalmie sera notée, si elle est très importante elle peut, à elle seule, entraîner une diminution de la motilité oculaire dans toutes les directions, sans que l'on puisse vraiment parler de paralysie oculo motrice.

Les paralysies sont uni ou bilatérales, parfois symétriques.

Chez 11 de nos malades, l'atteinte oculo motrice est restée unilatérale tout au long de l'évolution.

Classiquement l'atteinte du VI (nerf moteur oculaire externe) est la plus fréquente; personnellement nous avons trouvé avec une fréquence égale, des paralysies du VI et du III (nerf moteur oculaire commun). L'atteinte isolée d'un nerf oculo moteur est plus rare; nous avons trouvé quatre paralysies du III et quatre paralysies du VI.

Nous n'avons trouvé qu'une seule fois une atteinte du IV (nerf pathétique), chez un malade atteint d'un lymphosarcome; mais il est probable qu'un certain nombre ne sont pas reconnus, leur diagnostic étant difficile quand la paralysie du muscle grand oblique est associée à celle du Droit Interne. Le III et le IV sont très certainement atteints ensemble.

L'aspect clinique des paralysies oculo motrices a parfois une valeur localisatrice, d'après le niveau où se situe l'atteinte nerveuse on peut distinguer :

LES PARALYSIES SUPRA NUCLEAIRES, par atteinte des noyaux de la verticalité, de la latéralité du regard, ou de la convergence.

Rappelons que le centre de verticalité se trouve probablement dans la partie haute et postérieure des pédoncules cérébraux, très près et en avant du noyau du III, en fait de ce que l'on appelle le groupe antérieur des noyaux du III; (Noyaux de Darskewitch et de Cajal). Le centre de latéralité est certainement très près du noyau du VI; on admet volontiers que la pointe du noyau triangulaire (noyau de Fuse) joue ce rôle. Le centre de la convergence est le noyau central du III (noyau de Perlia).

Ces paralysies sont souvent déterminées par l'hypertension intra crânienne, mais surviennent surtout au cours des hémorragies méningées.

Nous avons trouvé une paralysie complète de la convergence et de la verticalité du regard chez un malade porteur d'un lymphoblastosarcome.

Chez un homme de 54 ans, sans antécédent pathologique notable, est fait le diagnostic de LBS sur la biopsie d'un ganglion axillaire d'apparition récente. Cette localisation semblant isolée, le traitement se borne à un curage axillaire et sus claviculaire suivi de trois mois de chimiothérapie (6870 RP), sans radiothérapie post opératoire. Le malade va bien pendant trois ans; puis une adénopathie inguinale droite apparaît; tout rentre dans l'ordre après trois mois d'Endoxan; mais rechute quelques mois après, résistante cette fois à la chimiothérapie. Survient alors un volumineux oedème de compression au niveau des membres inférieurs, avec importante altération de l'état général; compression due à de volumineuses tumeurs rétro crurales et rétro pelviennes. La NFS est normale, mais la moelle est envahie (42% de blastes).

Après une amélioration passagère sous traitement radiothérapique et général, on assiste à de nombreuses complications infectieuses, et à une reprise évolutive de la maladie;

A la phase terminale, apparaît une diplopie verticale de loin et horizontale de près.

Il y a une paralysie du III Droit incomplet avec ptosis - pas d'anisocorie, RPM présent, consensuel présent, et une paralysie complète de la convergence et de la verticalité du regard vers le haut et le bas. FO D et G Normaux.

LES PARALYSIES NUCLEAIRES, quand la paralysie atteint seulement un ou deux muscles, mais ceci sur les deux yeux congénaires; ou lorsque dans le cas du III, il existe une dissociation entre l'atteinte de la musculature extrinsèque totalement atteinte et la musculature intrinsèque respectée, ou au contraire en cas d'atteinte exclusive de la motilité intrinsèque, ou encore, quand on a à faire à une ophtalmoplégie externe bilatérale.

LES PARALYSIES RADICULAIRES, quand elles sont associées à un syndrome pédonculaire ou protubérantiel.

Prenons le cas d'un malade de 26 ans atteint de LAL, ayant débuté par des adénopathies. Pas de localisation méningée initiale.

Rechute méningée au cours de la réinduction du 7ème mois.

Quelques jours après : paralysie du VII Gauche et du VIII Gauche.

Après douze injections de Methotrexate (MTX), intra rachidiennes, on obtient une normalisation du LCR; une régression de l'atteinte du VIII.

Un mois après, nouvelle atteinte neuro méningée, avec une paralysie du V droit, et du VII droit périphérique.

Un nouveau traitement local associé à de la radiothérapie entraîne une disparition de l'atteinte du V, et une régression partielle du VII.

Quelques mois après, III partiel Droit, à laquelle s'ajoute peu de temps après un VI Droit et un V Droit. Le malade décède ensuite rapidement.

Chez ce malade presque tous les nerfs émergeant

des pédoncules cérébraux ou de la protubérance sont touchés.

LES PARALYSIES TRONCULAIRES, dont la localisation dans les espaces méningés est difficile, mais qui devient évidente si elles se trouvent associées à un syndrome de l'apex orbitaire par exemple. Rappelons qu'un III total unilatéral est d'origine tronculaire.

Une paralysie du VI, même unilatérale, n'a pas en elle-même un rôle de localisation. Le moteur oculaire externe a un long trajet dans les espaces sous arachnoïdiens, son atteinte est le plus souvent un signe d'HIC, le déplacement du tronc cérébral l'étire entre l'artère cérébelleuse moyenne et le bord supérieur du rocher; l'atteinte dans ce cas est souvent bilatérale.

Prenons l'exemple d'un enfant ayant un LBS sans envahissement médullaire ni méningé initiale.

Il fait une première rechute méningée blastique, 35 mois après le début de sa maladie, avec oedème de stase bilatéral aux FO; un syndrome clinique d'HIC et une petite atteinte des VI Droit et Gauche;

LCR : 10.540 blastes/mm³

2,2 g. d'albumine.

Tout rentre dans l'ordre avec un traitement local intra rachidien.

Le VI peut également être atteint isolément par l'infiltration blastique au même titre que le III et le IV. A ce moment, elle n'a de valeur en elle-même que si elle fait partie d'un tableau caractéristique. L'exemple de tout à l'heure le prouve, l'atteinte du IV est associée à un III, V, VIII.

Une paralysie du VI peut se voir au cours d'une méningite purulente fréquente dans les leucoses aiguës.

Prenons le cas d'une enfant de quatre ans (LAL) qui depuis le début de sa maladie n'a cessé de faire des accidents infectieux graves; septicémie à staphylocoques dorés, suivie d'une méningite au cours de laquelle apparaît un VI gauche.

La paralysie du VI gauche persiste après la guérison de la méningite. On n'a jamais trouvé de blastose méningée. L'enfant toujours en rémission complète hématologique et méningée fait des infections ORL à répétition, des orgelets, et plusieurs pneumopathies. Ces infections ont guéri et le VI gauche persiste.

Comme nous l'avons déjà dit, les nerfs oculo moteurs sont rarement atteints isolément; il y a d'autres signes oculaires importants traduisant l'ampleur du processus leucoblastique.

L'OEDEME PAPILLAIRE peut traduire l'atteinte de la papille et du nerf optique, ou être le reflet d'un syndrome d'hypertension intra crânienne; une EXOPHTALMIE témoigne d'un envahissement rétrobulbaire important.

Sur nos 19 malades, 11 ont eu une atteinte de la papille ou du nerf optique, soit 58% des malades ayant une paralysie oculo motrice.

L'oedème papillaire est donc la traduction d'une localisation neuro méningée du processus leucoblastique. Il se présente sous deux aspects cliniques. Il s'agit soit d'un oedème typique, saillant, avec dilatation veineuse et hémorragies péri et pré papillaires, soit d'un oedème discret, avec une papille congestive, aux bords un peu flous, dont l'excavation physiologique est comblée et, disparition du poulx veineux.

Dans le premier cas, oedème papillaire très important, il y a un trouble de la fonction visuelle, et l'oedème est le plus souvent unilatéral avec disparition ou diminution du RPM. Il est le plus souvent la conséquence de l'infiltration blastique du nerf optique dans son segment intra crânien ou intra orbitaire; cette infiltration est centrale autour des vaisseaux centraux, ou périphérique au niveau des gaines. Elle peut se traduire sur les radios par un élargissement du canal optique. Cet oedème peut également être la conséquence d'une compression par néoformation orbitaire.

Dans le deuxième cas, il s'agit d'un oedème sans trouble de la vue, en règle bilatéral, et se compliquant parfois d'une paralysie du VI. Il traduit un syndrome d'HIC dû à l'infiltration blastique des espaces méningés qui provoque un obstacle à la circulation du liquide céphalo rachidien.

La distinction des deux types d'oedème, oedème pur par méningite leucémique, et oedème par infiltration blastique du nerf optique, intéressante sur le plan théorique, n'est pas toujours possible sur le plan clinique, et son intérêt pratique est restreint; les deux processus pouvant être associés.

Prenons un exemple d'infiltration du nerf optique.

Début de la maladie en mai 69; LAL
hyperleucocytaire et tumorale.

En octobre 1969, état hématologique satisfaisant, mais polyradiculonévrite d'évolution lentement progressive, très améliorée au mois de décembre.

L'enfant est en rémission complète hématologique depuis février 1970, lorsqu'en juin 1970 survient :

- une baisse d'acuité visuelle gauche considérable, réduite à une simple perception lumineuse.
- acuité oeil droit : normale.
- RPM oeil droit présent, consensuel présent :
- RPM oeil gauche aboli ainsi que le consensuel.
- FO droit normal,
- le FO gauche montre un oedème considérable de tout le pôle postérieur, noyant la papille.
- la motilité du globe gauche est très diminuée dans toutes les directions.

En août 1970 :

- VOD normale
- VOG : cécité totale.
- une paralysie du droit interne gauche persiste seule alors que la motilité est bonne dans les autres directions.
- FOD est toujours normal, la motilité gauche également.
- FOG oedème du pôle postérieur avec gros remaniement, rétinite proliférante et hémorragies pré-rétiniennes.

Voyons maintenant un oedème papillaire symptomatique d'une atteinte méningée.

LAL débutant en janvier 1969, sans localisation méningée initiale. Puis ce malade fait de multiples rechutes méningées.

Lors de la deuxième rechute méningée :

- oedème papillaire bilatéral discret,
- blastose méningée : 59 Eléments/mm³
- VI Droit.

Régression des signes en dix jours : FOD et G normaux. Nouveau flou papillaire bilatéral au cours de la troisième rechute méningée. LCR : 235 Eléments/mm³. Régression en dix jours. FOD et G normaux.

Lors de la quatrième rechute méningée, il est possible qu'il y ait une paralysie du Droit supérieur Gauche, mais le Lees est pratiquement normal. FOD et G normaux; l'acuité visuelle a toujours été de 10/10.

Le second signe oculaire important, associé aux paralysies oculo motrices est l'EXOPHTALMIE.

Quatre de nos malades ont une exophtalmie.

Elle traduit une localisation orbitaire.

Remarquons ici qu'une exophtalmie peut entraîner une telle protrusion du globe oculaire, que la motilité de l'oeil se trouve diminuée dans toutes les directions, sans que l'on puisse parler de paralysie oculo motrice vraie par atteinte neurologique.

Reportons nous à l'observation d'un enfant chez qui une LAL est découverte en avril 1964 à l'âge de trois ans et demi. C'est une forme hyperleucocytaire avec hépatosplénomégalie; la rémission complète est obtenue après un mois et demi de Cortancyl seul. Traitement d'entretien : purinethol. La maladie évoluera jusqu'à la fin sans rechute hématologique.

Mais depuis décembre 1964 on assiste à de multiples rechutes méningées, traitées chaque fois par intra rachidienne de MTX que l'on introduit dans le traitement d'entretien.

En janvier 1967, lors de la septième rechute méningée :

- VII gauche
- oedème papillaire Gauche

Acuité visuelle ODG : 10/10.

En juin 1967, quelques semaines après une neuvième rechute méningée, apparition de :

- exophtalmie gauche très importante
- diminution de la motilité oculaire dans toutes les directions.
- mydriase gauche.

FO gauche : énorme oedème recouvrant une infiltration leucosique qui fait saillie à partir de la papille. Il s'agit manifestement d'une infiltration orbitaire associée à l'infiltration de la papille.

Trois séances de radiothérapie sur l'orbite apportent une grande amélioration. L'exophtalmie est très discrète et la motilité semi normale.

Le RPM est présent. Mais : la vision à gauche est toujours réduite à une perception des formes.

- FO G. Il n'y a qu'une très légère régression.

Mais il est certain que la plupart du temps, une telle infiltration orbitaire leucoblastique, atteint toutes les formations de l'orbite, nerf optique, muscles, nerfs oculo moteurs, vaisseaux, et graisse orbitaire.

L'existence d'une exophtalmie facilite le diagnostic de localisation, lorsque l'on se trouve devant une paralysie oculomotrice sans autre localisation neurologique.

Nous citerons l'exemple d'un enfant de sept ans dont la maladie débute en janvier 1968; il s'agit d'une LAL avec adénopathie cervicale isolée suivie d'une localisation médiastinale secondaire; en rémission complète pendant neuf mois, il fait depuis octobre 1968 de nombreuses rechutes méningées, alternant avec des rechutes hématologiques.

En octobre 1968 lors de sa quatrième rechute méningée,

apparition d'une exophtalmie discrète, (16 mm à gauche et 13 mm à droite à l'exophtalmomètre)

et d'un III partiel gauche. Droit supérieur G
Ptosis G

RPM présents

FOD et G normaux.

Ces signes régresseront totalement avec :

3 injections de 100 mg de Cytosine
250 mg d'Endoxan

4 intra rachidiennes de MTX.

Le LCR revient à la normale.

Mais un mois après, nouvelle poussée d'exophtalmie gauche, avec paralysie du droit supérieur gauche. Il s'agit vraisemblablement d'une infiltration du toit de l'orbite gauche.

Quant aux autres complications oculaires associées nous n'en dirons qu'un mot. Il s'agit essentiellement des rétinoopathies hémorragiques, qui surviennent tout au long de l'évolution, surtout au moment des rechutes hématologiques, ou lors d'aplasie thérapeutique. Parmi nos malades, porteurs de formes prédominant sur la motricité oculaire, aucun n'a présenté de complication infectieuse au niveau de la sphère oculaire; telles des sclérites iridocyclites, dacriocystites, kératites à l'hypopion.

Les paralysies oculo motrices ne sont bien souvent qu'un élément d'un syndrome neurologique beaucoup plus vaste. Notre étude portant sur des malades ayant une atteinte méningée, nous rencontrons bien évidemment, en dehors des atteintes de nerfs craniens oculo moteurs, des atteintes d'autres nerfs craniens, ainsi que différentes atteintes du système nerveux central et périphérique; les leucoses aiguës faisant des paralysies oculo motrices, étant des formes à symptomatologie essentiellement neurologique.

Sur nos 19 malades étudiés, 14 ont présenté des signes neurologiques, autres que les atteintes oculo motrices, soit :
74% des malades.

Les manifestations neurologiques terminales au cours de syndromes hémorragiques : hémorragies méningées et hémorragies cérébrales, phases de coma ou épisodes convulsives terminales sont exclues.

Le propre de l'atteinte leucémique du système nerveux est d'être souvent multifocale, ce qui explique la symptomatologie très riche que nous allons rencontrer.

SYNDROME MENINGE

Par définition, tous nos malades examinés ont une atteinte méningée, ou ont présenté au cours de l'évolution de leur maladie des signes de méningo-neuro-leucose, ou leucémie méningée; à savoir : une leucoblastorachie, élément essentiel et une protéinorachie; mais comme nous l'avons dit précédemment, cette atteinte méningée est souvent muette cliniquement, et c'est la ponction lombaire, ou la découverte d'une complication neurologique, qui fera porter le diagnostic de rechute méningée.

Mais il est des cas où l'on se trouve devant un syndrome méningé franc avec céphalées, vomissements, raideur de la nuque. La clinique n'est pas toujours en rapport avec l'importance de la leucoblastorachie.

Par exemple, cet enfant de huit ans chez qui survient tous les trois ou quatre mois une rechute méningée. Il fait un syndrome méningé franc lors de

la cinquième rechute, alors que le LCR ne présente que 12 Eléments/mm³, il s'agit de blastes; au cours des rechutes méningées précédentes, il n'avait jamais eu de signe clinique bien que la blastose ait été plus élevée.

59 El/mm³, puis 235, et 40.

SYNDROME D'HYPERTENSION INTRA CRANIEENNE

Il est souvent sans retentissement clinique sur le plan fonctionnel. Nous avons déjà insisté sur la grande fréquence de ce syndrome, quand nous avons parlé de l'oedème papillaire. A un oedème papillaire bilatéral, ou à un simple flou papillaire bilatéral, s'associe souvent une paralysie du VI, ainsi que des crises d'épilepsies généralisées.

On n'explique pas toujours très bien le mécanisme de l'HIC, du fait de l'absence de confrontations anatomo-clinique dans un grand nombre des études statistiques.

Deux facteurs sont à retenir : l'oedème cérébral consécutif aux infiltrations diffuses, méningées et parenchymateuses, et aux lésions vasculaires qui s'y associent, (petits foyers hémorragiques et ramollissement par thrombose); le blocage de la circulation du LCR.

SEMILOGIE DES INFILTRATS DE L'AXE CEREBRO SPINAL ET DES NERFS CRANIO RACHIDIENS

MANIFESTATIONS ENCEPHALIQUES,
hémiplégies, signes pyramidaux, convulsions

Par exemple, un enfant atteint de LBS, révélé par une atteinte cervico médiastinale,

Il fait une première rechute méningée 35 mois après le début de la maladie; elle se manifeste par un syndrome cérébelleux et d'HIC avec stase et VI bilatéral.

10.540 Blastos/mm³ dans le LCR.

Tout rentre dans l'ordre, puis deux mois après (en octobre 1969), deuxième rechute avec syndrome neurologique grave :

- quadriplégie flasque, prédominant au membre supérieur droit et au membre inférieur gauche, avec atteinte des muscles du tronc et de la nuque qui est raide. Babinski bilatéral;

- VII droit; pas de trouble sensitif ni sphinctériens. Pas de signe d'HIC.

Du point de vue oculaire :

- paralysie du III gauche complet, extrinsèque et intrinsèque.

- FO à gauche : atrophie optique à bords nets, totale; à droite, atrophie optique temporale.

Le LCR est blastique, l'albumine augmentée. Le traitement, comportant six intra rachidiennes de Cytosine et d'Asparaginase, associé à une cobaltothérapie encéphalique et rachidienne, a un effet spectaculaire; le déficit a presque totalement disparu, de même que les signes oculaires, sauf évidemment l'atrophie optique.

La cytologie du LCR est normale, l'albuminorachie est discrète : 0,50 g.

En avril 1970, apparaît un syndrome douloureux abdominal; l'examen clinique découvre une masse pelvienne;

La lymphographie objective une volumineuse tumeur rétro péritonéale droite.

Il existe un syndrome de la queue de cheval complet avec troubles sensitifs, moteurs, réflexes, et génito urinaires.

La cobalthérapie abdominale en bandes, fait diminuer la tumeur que l'on ne palpe plus, mais le syndrome neurologique persiste. L'enfant décèdera peu de temps après.

Prenons maintenant l'observation d'une enfant de 11 ans ayant une LAL, chez qui différents traitements ont été mis en échec. La rémission complète n'ayant jamais été obtenue.

Elle a eu une paralysie du VI gauche, a fait des complications infectieuses à répétitions, les hémocultures ont mis en évidence du staphylocoque pathogène.

L'examen neurologique était toujours normal quand la malade a un traumatisme crânien avec perte de connaissance; quelques minutes après elle a des crises convulsives généralisées; le lendemain, une paralysie du membre inférieur gauche avec reflex cutané plantaire indifférent, et perte du contrôle sphinctérien.

MANIFESTATIONS MEDULLAIRES

Les syndromes spinaux sont des exceptions; parfois ce sont des lésions polymorphes (infiltration médullaire et extra médullaire, ramollissements hémorragiques) qui expliquent un tableau de paralysie ascendante.

ATTEINTES DES NERFS CRANIENS

(autres que les IIème, IIIème,
IVème, et VIème paires)

Elles sont très fréquentes, sont retrouvées chez 9 de nos malades.

Le plus touché est le nerf facial : VII. L'atteinte est uni ou bilatérale, le plus souvent complète (type périphérique).

Viennent ensuite le trijumeau (V) et le nerf auditif (VIII).

Nous avons une atteinte du VIII cochléaire gauche associée à un VII gauche; les signes gauches auront totalement disparu, quand chez ce malade de nouvelles paires craniennes seront touchées : III partiel droit, VI droit, V, VII droits.

Chez un autre malade nous avons un VIII vestibulaire gauche associé à un V gauche; enfin nous avons un VIII complet droit, associé à un VII droit et un III droit et VI gauche.

Les atteintes du V donnent souvent une kératite neuroparalytique.

Nous avons une atteinte du IX droit associée à un VII droit périphérique.

ATTEINTE DES RACINES ET DES NERFS RACHIDIENS

Les syndromes radiculaires peuvent prendre parfois une remarquable extension. On peut avoir un syndrome de la queue de cheval; ou une polyradiculonévrite très étendue.

Chez un malade ayant eu une LAL qui avait eu de nombreuses atteintes au niveau des paires craniennes; une première fois, III droit, VI droit et gauche, puis une poussée d'HIC avec en plus des

précédentes localisations un VIII droit complet, un VII droit; auxquelles s'ajoute une atteinte testiculaire, est apparue un syndrome de Guillain Barré.

Nous reparlerons de ce malade en étudiant les lésions anatomo pathologiques; en effet on a pu vérifier chez ce malade l'extraordinaire étendue de l'infiltration leucosique ainsi que les lésions de nécrose sur tout le système nerveux central.

Chez un autre malade, ce syndrome polyradiculonévritique fut très précoce au cours de la maladie.

Il s'agit d'une LAL hyperleucocytaire et tumorale chez un enfant de huit ans, cinq mois après le début de la maladie, alors que l'état hématologique est satisfaisant, se constitue une polyradiculonévrite d'évolution lentement progressive, avec déficit moteur des quatre membres, à prédominance L4 L5 aux membres inférieurs et C6 C7 aux membres supérieurs. Il y a une aréflexie, une amyotrophie et une atteinte de la sensibilité profonde.

Dans le LCR, présence d'une dissociation albumino cytologique (12 g. d'albumine, et 7 Eléments/mm³; lymphocytes et blastes.)

Les radios du rachis sont normales. Pas de blocage manométrique. Ce syndrome est interprété comme probablement dû à une infiltration blastique diffuse plutôt qu'à une toxicité à la Vincristine.

Cinq intra rachidiennes de MTX normalisent rapidement le LCR. Au cours de la réinduction du 11ème mois, on constate une amélioration neurologique considérable, avec réapparition des réflexes. Le malade fait ensuite plusieurs rechutes hématologiques et méningées avec une importante infiltration du nerf optique.

Un malade a présenté en fin d'évolution de la maladie, en plus de l'atteinte de plusieurs paires craniennes, l'atteinte du plexus cervico brachial gauche.

Enfin, l'on peut avoir des compressions médullaires par des infiltrats leucosiques tumoraux, ils donnent cliniquement des syndromes de section médullaire avec dissociation albumino cytologique.

Voyons maintenant quelle est la place des paralysies oculo motrices dans le cours évolutif de la maladie.

Une paralysie oculo motrice peut être inaugurale.

Tel fut le cas d'un jeune malade de 15 ans dont la maladie a débuté par une hypoesthésie de l'hémiface gauche et un strabisme convergent. Le diagnostic de LAM est porté sur la NFS et la moelle, ainsi qu'une biopsie maxillaire.

Le plus souvent la paralysie oculo motrice est une manifestation tardive, apparaissant comme complication d'une leucose aigue démontrée et traitée. Les rémissions cliniques et hématologiques de longue durée, autorisées par les traitements modernes, laissent le temps de s'extérioriser aux phénomènes leucoblastiques.

Chez 6 malades, une paralysie oculo motrice s'est produite moins de un an après le début de la maladie. Chez 7 malades, ce fut entre un et deux ans, chez 5 malades, après plus de deux ans d'évolution.

La paralysie coïncide généralement avec une rechute méningée comme nous l'avons dit au début, et l'atteinte neurologique évoluant souvent d'une façon assez autonome, il n'est pas rare que celle-ci se produise en pleine phase d'accalmie ou au cours d'une rémission complète hématologique.

Ce fut le cas chez 9 de nos malades, parmi les 19.

L'atteinte oculaire, parfois même très impressionnante peut aussi passer au second plan d'un syndrome général dramatique, en pleine poussée évolutive de la maladie.

Le traitement général de l'hémopathie a peut-être une influence sur la possibilité de survenue d'une complication neurologique, mais nous n'en sommes pas certains, n'ayant pas une statistique assez importante pour cela.

Un fait est certain : plusieurs protocoles comportent des injections intra rachidiennes de MTX lors du traitement et lors des réinductions, ces protocoles ont été appliqués à des malades qui n'avaient pas de localisation méningée initiale, certains malades ont tout de même fait des rechutes méningées.

Mais ce traitement "préventif" a peut-être empêché, ou reculé, bon nombre de complications neurologiques.

La rétrocession spontanée est rare et transitoire, les déterminations nerveuses contribuent à précipiter l'évolution de la maladie.

Il y a plusieurs possibilités thérapeutiques,

- les traitements à visée décompressive
- la radiothérapie, cérébrale et médullaire, ou localisée à l'orbite
- les médications antileucémiques, par voie générale, elles pénètrent mal dans le LCR, car elles se heurtent à la barrière hémato méningée; la voie intra rachidienne est la meilleure. On pratique des injections de Methotrexate, le plus souvent de Cytosine et de corticoïdes.
- des injections locales rétrobulbaires ont été faites; mais elles sont restées au stade de l'expérimentation;

La thérapeutique a une efficacité certaine; l'effet clinique le plus spectaculaire concerne l'hypertension intra crânienne, les paralysies du VI qui lui sont associées régressent très bien et totalement. Les altérations du LCR tendent à se normaliser.

En ce qui concerne les paralysies oculo motrices, l'évolution sous traitement est très variable, elle dépend surtout de leur stade d'apparition. Quand elles sont apparues très précocement au cours de la maladie, on a souvent la surprise d'une régression totale, sinon d'une grande amélioration; les paralysies qui surviennent plus tardivement, ou les paralysies à répétitions, sont de moins en moins sensibles au traitement. Si les complications neurologiques sont très tardives, elles se noient rapidement dans le tableau terminal de la maladie et l'on ne saurait attendre une régression.

Pour étudier l'anatomie pathologique et les mécanismes pathogéniques possibles, si non probables des paralysies oculo motrices et des syndromes neurologiques associés, nous n'avons personnellement que deux études anatomo-pathologiques effectuées à l'hôpital Saint-Louis. Nous nous sommes donc référés aux constatations faites par certains auteurs dans ce domaine.

Il y a deux sortes de lésions responsables des accidents neurologiques, les lésions spécifiques et les lésions associées.

LES LÉSIONS SPECIFIQUES sont réalisées par l'infiltration du tissu nerveux par les éléments anormaux de l'hémopathie. Il est possible de distinguer avec Rouquès, deux types d'infiltrats leucosiques : les infiltrats simples et les infiltrats tumoraux.

Parmi les INFILTRATS SIMPLES, nous distinguerons :

LES INFILTRATS DES MENINGES

Les travaux déjà anciens de Trommer et Wohlwill soulignent la fréquence des infiltrats de la dure mère endocranienne, particulièrement aux points où les nerfs craniens la traversent. L'infiltration lepto méningée est moins souvent relevée ; l'infiltration arachnoïdienne est habituellement diffuse.

En 1963, Jean Bernard et ses collaborateurs insistent sur l'importance des infiltrations méningées, surtout arachnoïdiennes qui forment le substratum des méningites leucémiques, même latentes, et qui sont le point de départ habituel des infiltrations vasculaires parenchymateuses.

LES INFILTRATIONS PARENCHYMATEUSES OU DU NEVRAX

diffuse ou nodulaire, la substance blanche est électivement atteinte, la grise très rarement.

LES INFILTRATS DES NERFS CRANIO RACHIDIENS

Les infiltrats des racines nerveuses siègent plutôt dans la périnèvre, ne dissociant que secondairement les fibres nerveuses; la même infiltration du périnèvre, se propageant ensuite le long des septa, est retrouvée au niveau des nerfs

craniens, dont l'atteinte clinique s'explique peut-être encore plus par l'infiltration de la dure mère au niveau de leur émergence.

LES INFILTRATS TUMORAUX

En ce terme nous entendons les agglomérats de cellules leucoblastiques à point de départ épidural ou ostéopériosté, qui font masse, se comportant comme une tumeur comprimant les centres nerveux sous jacents. C'est une éventualité exceptionnelle, ils se développent surtout dans le canal rachidien.

Quant aux infiltrats orbitaires, il nous semble possible de les classer dans les deux types d'infiltrats : il peut s'agir d'un gros agglomérat cellulaire, formant une masse rétrobulbaire, et se comportant en tumeur, ou bien d'une infiltration diffuse envahissant chacun des éléments du contenu orbitaire.

LES LESIONS ASSOCIEES sont les lésions vasculaires et de thrombose, et les hémorragies, au niveau de l'encéphale, du bulbe, des méninges et du parenchyme.

Hémorragies et infiltrats sont très souvent associés formant des lésions anatomiques mixtes.

L'oedème cérébral s'observe en cas d'infiltration leucoblastique des méninges et du cerveau. Il constitue un des éléments du substratum anatomique de l'hypertension intra crânienne.

Malgré leur fréquence, les infiltrats ne donnent pas toujours lieu à une symptomatologie clinique. En tenant compte que les lésions anatomopathologiques ne sont décelables qu'à l'autopsie, donc après le stade de diffusion terminale du processus leucémique, il va de soi que la fréquence de ces lésions est beaucoup plus grande que celle des manifestations cliniques.

Voici l'examen anatomopathologique du malade dont nous avons parlé tout à l'heure, ayant fait au cours d'un LAL, des atteintes neurologiques prédominant sur les nerfs crâniens : III, VI, VII, VIII, une poussée d'HIC avec des signes cliniques francs, vomissements, céphalées intenses, et un syndrome de Guillain Barré.

"Cerveau. Localisation méningée piémérienne très étendue avec envahissement des espaces de Virchow Robin. Par endroits on trouve des foyers hémorragiques macroscopiquement au niveau du cervelet et du lobe occipital gauche. Au niveau des lobes frontaux, macroscopiquement, aspect de méningite purulente. L'infiltration leucosique est très dense; sa partie antérieure est complètement nécrosée et l'on note quelques neutrophiles disséminés s'accompagnant d'une réaction réticulo-histiocytaire. Cet aspect d'ensemble est donc celui d'une méningite leucosique, peut-être surinfectée par un germe banal au niveau des zones nécrosées.

Moelle épinière : la face postérieure de la moelle épinière est couverte d'une nappe pyoïde épaissie dans toute sa longueur, mais très importante au niveau des segments thoraciques.

Histologiquement, cette nappe pyoïde et hémorragique consiste en une dense infiltration de cellules nécrosées qui encerclent les racines nerveuses."

L'observation d'un autre jeune malade nous semble intéressante à mentionner; tant sur le plan clinique : il existe une riche symptomatologie oculaire, que sur le plan anatomopathologique et la confrontation anatomo clinique qu'elle nous permet de réaliser.

Enfant de cinq ans, dont la maladie a débuté par un syndrome de compression médiastinale très grave, le diagnostic de Lymphosarcome lymphoblastique sans envahissement médullaire ni sanguin, est fait à la biopsie ganglionnaire.

Trois mois après, première rechute méningée, puis, après deux autres mois, syndrome dissocié de l'apex orbitaire gauche : III complet.

IV,

FO gauche : surélévation de la papille de six dioptries.

Radiographie : élargissement du trou optique gauche.

Le malade reçoit sept injections rétro bulbaires de Dexaméthazone. La rechute méningée persiste :

(27 Eléments/mm³). Il s'agit de blastes.

Au bout de deux mois les signes oculaires ont diminué; il persiste une limitation de l'adduction et de l'élévation de l'oeil gauche, ainsi qu'un oedème papillaire. VII gauche récent.

L'enfant décède peu de temps après l'apparition d'une rechute hématologique.

Examen anatomopathologique.

Moelle osseuse : infiltration de lymphoblastes diffuse

Nerfs craniens : nerf optique gauche distal du chiasma et les nerfs oculo moteurs sont tuméfiés considérablement. Infiltration cellulaire de ces nerfs, les faisceaux nerveux sont dissociés par cette infiltration et par endroit ils sont atrophiques ou ont disparu.

Discrète infiltration dans la lepto méninge de la base du cerveau, y compris les nerfs optiques et nerfs oculo moteurs droits, de même que les V, VII, VIII, bilatéraux à leur origine.

Hypophyse : infiltration tumorale péri hypophysaire en particulier au niveau de la tige pituitaire.

Tissu gras rétrobulbaire : infiltration modérée et stéatonécrose.

Conclusion : lymphosarcome de type lymphoblastique à localisation ganglionnaire médiastinale, hépatique, splénique, rénale, testiculaire et nerveuse. (Nerfs optique et oculo moteurs gauches.) L'envahissement de la moelle; la dissémination de la prolifération, son caractère infiltrant et diffus sont identiques à ce que l'on retrouve dans une leucose aigue. Il s'agit donc d'une transformation leucosique et terminale d'un lymphosarcome.

Cette étude anatomopathologique nous montre à quel point l'envahissement est massif, et la discrétion relative des signes cliniques par rapport à l'étendue des infiltrats; elle nous confirme la multifocalité de l'atteinte leucosique, et la fréquence des infiltrats muets.

Nous citerons une étude faite par Man, Godlewski et H. Hamard en 1964; dont l'intérêt est surtout d'ordre anatomique, car les auteurs ont eu la rare occasion d'étudier non seulement le globe oculaire, mais aussi tout le contenu de l'orbite dont l'envahissement massif se traduit cliniquement par une ophtalmoplégie complète.

Il s'agissait d'un malade ayant présenté un tableau d'installation progressive associant des signes d'atteinte du tronc cérébral avec paraplégie flasque; quelques mois après apparaissent un VI gauche et un oedème papillaire; encore quelques mois après s'installent une quadriplégie, avec obnubilation et une ophtalmoplégie luxant les yeux en divergence, sans exophtalmie. Pour la première fois, les examens hématologiques anormaux permettent le diagnostic de LAL.

L'examen anatomopathologique révèle que toutes les formations de l'orbite, nerf optique, muscles, nerf et ganglion ciliaires, vaisseaux, graisse orbitaire, sont infiltrés dans leur totalité par des cellules leucoblastiques. Au niveau du globe, papille et choroïde sont envahies d'une façon massive dans toute leur étendue; le segment antérieur est indemne, sclère et rétine ne sont qu'effleurées. Les nerfs oculo moteurs et sensitifs de l'orbite, ceux du sinus caverneux ainsi que les ganglions et nerfs ciliaires, sont envahis d'une façon massive et diffuse dissociant les filets nerveux; les muscles de l'orbite sont également envahis d'une façon diffuse.

Il y a cependant des zones moins massivement infiltrées où l'on peut distinguer nettement des manchons perivasculaires dans les travées conjonctives interfasciculaires.

L'étude histologique du système nerveux central a mis en évidence une infiltration diffuse par les leucoblastes de la totalité des espaces méningés. En ce qui concerne l'envahissement, lequel processus semble s'être fait de dehors en dedans et d'arrière en avant suivant les axes de pénétration vasculaire, comme en témoigne sur une coupe, l'infiltration accompagnant une artère ciliaire dans son trajet scléral jusqu'à la choroïde. Par ailleurs on ne voit nulle part d'effraction de la paroi des vaisseaux.

Nous sommes encore assez ignorants en ce qui concerne la physiopathologie précise des accidents neurologiques, et beaucoup de questions restent encore en suspens.

Quel est l'histogénèse des infiltrats leucosiques ?

Pour certains, le mode d'envahissement est métastatique : les leucoblastes par diapédèse, traversent la paroi vasculaire constituant un manchon dans le tissu péri adventiciel. Il s'agirait de véritables embols malins partis des organes hématopoiétiques et développés par effraction dans les gaines périvasculaires.

La tendance actuelle est plutôt à admettre le développement in situ par métaplasie de cellules réticulaires périvasculaires ou intra parenchymateuses. De toute façon, la relative indépendance des localisations neuro méningées par rapport aux désordres hématologiques, sur le plan évolutif et thérapeutique, indépendance en relation probable avec la barrière homoméningée, serait plutôt un argument pour la génèse autonome dans le système nerveux.

Quant au mécanisme des manifestations neurologiques; bien sûr, les infiltrats jouent un rôle mécanique banal, il existe une fréquente intrication avec les lésions ischémiques par compression vasculaires pures, mais les grandes discordances anatomocliniques obligent à admettre que tout n'a pas une seule et univoque origine mécanique.

Il y a plusieurs hypothèses : rôle d'un facteur toxique ou métabolique général, éventuelle intervention d'un virus leucémique sur le système nerveux, ou mécanisme allergique avec auto anti corps. Le mécanisme d'action de l'infiltrat leucosique reste problématique; que l'infiltrat engendre des compressions mécaniques dont les lésions nerveuses sont le reflet, c'est certain, mais l'infiltrat n'explique pas tout. Les mots de Jean Bernard résument admirablement bien ces incertitudes :

"Il y a souvent une disproportion flagrante entre le volume de l'infiltrat et l'importance des signes constatés. Mais l'histoire naturelle des leucoses aiguës fournit de nombreux exemples de discordance entre les lésions anatomiques et leur expression clinique.

Les leucoblastes, même en petit nombre, pourraient perturber le fonctionnement des cellules nerveuses en

troubant la circulation locale, en privant les cellules nerveuses de certains métabolites ou en sécrétant quelques produits toxiques. Le caractère étrangement systématisé de certains tableaux neurologiques dans les leucoses aiguës, est difficilement explicable par la seule action locale d'infiltrats souvent bien discrets, et l'on pourrait peut-être comparer ces manifestations nerveuses à celles qu'on observe dans des cas d'épithélioma relevant de lésions non spécifiques apparemment indirectes et dites dans le langage actuel "para néoplasique".

En ce qui concerne le mode d'envahissement des infiltrats leucoblastiques au niveau de l'oeil, un travail de Messieurs les professeurs Bregeat et Hamard nous montre que le mode d'envahissement semble se faire d'arrière en avant, et de dehors en dedans suivant les axes de pénétration vasculaire.

D'après ce travail, le pronostic des leucoses aiguës avec paralysies oculo-motrices apparaît comme mauvais.

Les leucémies qui font des complications nerveuses, sont des formes en général sévères; il semble qu'elles surviennent sur des formes qui sont initialement très "malignes"; soit par la gravité des signes cliniques de début, soit par les multiples localisations, soit par leur résistance aux thérapeutiques, et la difficulté à obtenir une rémission complète. Sans considérer que la situation est immédiatement très aggravée, la survenue d'une localisation nerveuse est plutôt de mauvais pronostic, même si cette localisation est capable d'elle-même d'une régression complète.

Parmi nos 19 malades, 12 sont morts dans l'année suivant l'apparition de la première paralysie oculo-motrice; et 9 d'entre eux sont morts seulement dans les quatre à cinq mois suivant la paralysie. Il y a une enfant dont nous n'avons pas eu de nouvelles, mais elle avait de graves complications neurologiques, et elle est probablement décédée; quant aux six malades vivants, nous avons peu de recul, le début de leur maladie ne remontant qu'à 1969 ou 1970.

Nombre de leucoses avec atteinte méningée	164		
Nombre de paralysies oculo motrices	19	soit	11 p.c.
Type de leucose	LAL	18	
	LAM	1	
Age des malades	84,2 p.c. ont moins de 20 ans		
Nerfs oculo moteurs atteints	III & VI avec une fréquence égale		
Atteinte unilatérale	58 p.c.		
Signes oculaires associés	- papille - nerf optique - exophtalmie	58 p.c. (11 malades) (4 malades)	
Signes neurologiques associés Atteinte d'autres nerfs craniens VII - VIII - V - IX	74 p.c. (14 malades) (9 malades)		
Paralysies oculo motrices dans le cours évolutif de la maladie			
- Inaugurale	chez 1 malade		
- Temps après le début de la maladie	moins de 1 an	6 malades	
	entre 1 et 2 ans	7 malades	
	plus de 2 ans	5 malades	
Rémission complète hématologique au moment de la paralysie oculo motrice	(9 malades)		
Pronostic			
- malades décédés dans l'année suivant la paralysie OM	12 dont 9 moins de 5 mois après		
- malades en vie	6 malades		

Nous avons résumé notre étude sur les paralysies oculo-motrices au cours des leucoses aiguës en un tableau; 11% des atteintes méningées ont fait une paralysie oculo motrice. Leur étude présente un triple intérêt : diagnostique, clinique et pronostique.

Du point de vue DIAGNOSTIQUE, une paralysie oculo-motrice de même qu'un syndrome neurologique, peut être révélatrice de la maladie. Sa découverte, surtout chez un sujet jeune, devra faire pratiquer un bilan hématologique.

Mais, nous l'avons vu, le plus souvent, les paralysies oculo-motrices surviennent au cours de leucoses aiguës connues et traitées, et coïncident avec une rechute méningée. Une rechute méningée est généralement découverte lors d'examen du LCR, soit systématiques, soit au cours du traitement d'entretien, au moment d'une injection intra rachidienne. Mais elle peut être muette et la survenue d'une paralysie oculo-motrice permettra le diagnostic de localisation neuro méningée, et fera instituer très tôt un traitement local intra rachidien.

Du point de vue CLINIQUE, une paralysie oculo-motrice signifie non seulement une rechute méningée, mais c'est un signe d'extension du processus leucoblastique. L'atteinte oculaire reste d'ailleurs rarement isolée, et la fréquence des signes neurologiques qui lui sont associés (74%) prouve bien la dissémination des infiltrats sur tout le système nerveux. Notons l'atteinte fréquente des nerfs crâniens, en plus des nerfs oculo moteurs.

Du fait de l'évolution relativement autonome des signes neurologiques de certaines leucoses aiguës par rapport aux signes hématologiques, on a pu distinguer les leucoses aiguës essentiellement "neurologiques"; de même on peut individualiser des leucoses à détermination "oculaire".

Les manifestations oculaires, paralysies oculo-motrices et signes oculaires associés que nous avons décrits, (exophtalmie, oedème papillaire) prennent un grand intérêt pour le médecin, puisqu'elles deviennent un élément de surveillance : surveillance qui est facile car une atteinte oculaire se "voit" aisément, et passe rarement inaperçue, soit à l'interrogatoire du malade, soit à l'examen clinique. Une paralysie oculo-motrice avec diplopie, une exophtalmie avec douleur orbitaire, une baisse de l'acuité visuelle avec oedème au fond d'oeil, laissent peu de doute quant à leur signification.

Les paralysies oculo-motrices, quand elles sont isolées, ont rarement une valeur localisatrice certaine, bien que l'on puisse distinguer selon les signes cliniques de la paralysie : des paralysies supra nucléaires, nucléaires, radiculaires, et tronculaires. Mais si des signes neurologiques leur sont associés, elles font alors la preuve du niveau de l'atteinte neurologique.

Enfin, les paralysies oculo-motrices ont un intérêt PRONOSTIQUE.

Comme nous l'avons vu, la survenue d'une paralysie oculo-motrice, même chez un malade en rémission complète hématologique, est de mauvais pronostic; certes il s'agit moins du pronostic local que général. Localement la première paralysie régresse souvent complètement, mais les rechutes deviennent de moins en moins sensibles au traitement.

Mais une paralysie oculo-motrice est un signe de gravité du fait de sa signification; comme nous l'avons vu, l'atteinte de la motilité oculaire est rarement élective, et elle est le reflet d'une dissémination neurologique importante. Une leucose est toujours aggravée par la survenue d'une complication neurologique, même si celle-ci est capable d'une régression totale; l'évolution en est précipitée.

Si les complications oculaires des leucoses aiguës ont pris ces dernières années une ampleur toujours croissante, il est évident que cela est dû aux progrès des traitements, autorisant souvent des mois d'évolution, parfois même des années, ce qui laisse le temps aux phénomènes morbides locaux de s'extérioriser. Osons espérer de nouveaux progrès amenant de si longues rémissions, que l'on puisse prononcer le doux mot de "guérison".

- ALLEN R.A., O'MALLEY C.C. : Pathology of ocular leukemia.
Trans. Pacif. Cst oto-ophtal. Soc, 42,166-178, 1961.
- ALLEN R.A., STRAATAMA B.R. : Ocular involvement in leukemia
and allied disorders. Arch. Ophtal. Chicago, 66, 4,
490-508; 1961.
- BREGEAT P., BERNARD J., JUGE P., COSCAS G., VALTY S., :
L'oedème papillaire des neuro-méningo-leucémies.
Bull. Mém. Soc. Franç. Ophtal. 75,358-365, 1962.
- CHATTERJEE B. M., SEN N.N., : Acute myeloid leukaemia with
leukaemic deposit in the orbit. Brit. J. Ophtal.
44, 7, 440-442, 1960.
- DAYTON G. O. : Ocular manifestations of leukemia and allied
disorders. Trans. Pacif. Cst oto-ophtal. Soc.
42, 157-166, 1961.
- JAMOTTON L., MASSA J.M., VLOO DE N., FIEVET J.P., : Examen
histopathologique d'un globe oculaire chez un malade
mort de leucémie aigue. Bull. Soc. Belge Ophtal.,
135, 515-523, 1963.
- MAN H. X., GODLEWSKI S., HAMARD H. : Etude histo pathologique
des globes oculaires et du contenu orbitaire dans
un cas de leucose à révélation hématologique tardive
s'étant traduite par des manifestations neurologiques
diverses par atteinte oculaire et aspect d'oedème
papillaire en particulier. Bull. Soc. Ophtal. Fr.
64, 5-6, 527, 535, 1964.
- REVOL L., LACROIX P.R., CROIZAT P. : Contribution à l'étude
des manifestations neurologiques au cours des
leucémies. J. Méd. Lyon, 1034, 1007, 1036, 1963.
- BREGEAT P. : L'oeil des leucémies. Docum. Ophtal. 20, 643-659,
1966.

- CALMETTES L., HAMBRESIN : Les manifestations oculaires des hémopathies. (Soc. Belge Ophtal. Bruxelles, 6 mars 1966) Bull. Soc. Belge Ophtal. 142,2, 415-434, 1966.
- MASSA J.M., DE VLOO N., JAMOTTON L. : Les manifestations oculaires des hémopathies. (Soc. Belge Ophtal., Bruxelles 6 mars 1966) Bull. Soc. Belge Ophtal., 142, 1, 413 pp. 1966. (Les leucémies pp 129-188).
- PAUFIQUE L., REVOL L., LEQUIN Mme, MALTERRE M. : Oedème papillaire au cours d'une leucose aigue. (Soc. Ophtal. Lyon, 7 novembre 1965).
- RUIZ-BARRANCO : Manifestaciones orbitarias de las leucemias. (Soc. Oftal. Hisp. - amer., Gandia, 16-24 sept. 1966)
- VALTY S. : Contribution à l'étude de l'oedème papillaire au cours des leucémies aigues. Thèse Paris 1963.
- BAMATTER F., RICCI A., AGUERCIF M., DUBOIS-FERRIERE F. : Ophtalmoplégie externe, symptôme initial d'une leucose. (Groupe oto-neuro-ophtal. neurochir. romand. et groupe oto-neuro-ophtal. Lyon. Neuchâtel 7-8 novembre 1964). Confin. neurol., Basel, 25, 4-5, 333-336, 1965.
- BREGEAT P., HAMARD H. : Manifestations oculaires des leucoses. Arch. Ophtal. Paris 26,I, 13-20, 1966.
- HEINRICH P. : Exophtalmie dans les leucoses. (Cong. Soc. Europ. Ophtal. Vienne, 7-13 juin 1964)
- RISER M., GERAUD J., GAYRAL L., STERN H. : Symptomatologie neurologique prémonitoire et prévalente, au cours des leucoses lymphoïdes. Trois cas. (Soc. Oto-neuro-ophtal. Toulouse, 21 mai 1962). Arch. Ophtal. Paris, 22,6, 617 1962.
- ROUSSELIE F. : Les maladies du sang. Revue de littérature. Arch. Ophtal. Paris, 26, 4, 413-421, 1966.
- AUVERT B., HUREL G., THERON H.P. : Symptomatologie oculaire au cours des leucoses aigues. Ann. Oculist. Paris, 201, II, 1115-1125, 1968.
- AUVERT B., THERON H.P. : Essai thérapeutique dans les localisations oculaires des leucoses aigues. Bull. Soc. Ophtal. Fr., 68, 5-6, 567-569, 1968.

- HERVOUET F. : Travaux d'anatomie pathologique oculaire.
III. Oeil leucémique et chlorome. Masson et Cie,
Edit. Paris, II, 64-76, 1958.
- HUREL G. : Complications oculaires des leucoses aiguës.
Traitement actuel. Thèse Paris, 1967.
- PAUFIQUE L., REVOL L., LEQUIN M., MALTERRE M. : Oedème
papillaire au cours d'une leucose aigue. Bull. Soc.
Ophtal. Fr. 66, 5-6, 555-557, 1966.
- THERON H. : Contribution à l'étude des complications oculaires
des leucoses aiguës. Essai de traitement par
cytostatiques et anti inflammatoires introduits
localement. Thèse Paris, 1968.
- KAHAN A., RAK. K., SZTANOJEVITS A. : (La signification des
signes oculaires de la leucémie.) Bedeutung der
leukamischen Augen-symptome. In FROICOIS J. "Die
Tumoren des Augen und seiner Adnexa", S. Karger
Publ., 962-975, 1966.
- DE GOUYON : Atteinte du système nerveux central au cours des
leucémies. Concours Médical 8 janvier 1966, 88, n°2.
- BOILLIN G. : Contribution à l'étude des manifestations
neurologiques au cours des leucoses aiguës. Lyon
Med. 14 août 1960, n°33.
- SELIGMAN, SCHAISON, TANZER : Les localisations neuro-méningées
des leucoses aiguës de l'enfant. Entretien de Bichat,
1965.
- LABAUGE R., IZARN P., CASTAN P. : Les manifestations nerveuses
des hemopathies : manifestations nerveuses des leucoses.

